

## AVALIAÇÃO DE DIFERENTES TIPOS DE ANTIOXIDANTES EM XAMPU DE CETOCONAZOL

### VALUATION OF DIFFERENT TYPES OF ANTIOXIDANT AGENTS IN KETOCONAZOLE SHAMPOO

<sup>1</sup>GONÇALVES, M. F. C.; <sup>1</sup>LANGNER, C.; <sup>1</sup>MELO, A. C. S.; <sup>1</sup>GEMEINDER, A. C. S.; <sup>1</sup>GEMEINDER, J. L. P.

<sup>1e2</sup>Departamento de Farmácia – Faculdades Integradas de Ourinhos-FIO/FEMM

#### RESUMO

O xampu de cetoconazol é um importante agente antifúngico, e por essa propriedade, sempre foi muito usado pela população. Esse tipo de xampu pode sofrer processo de oxidação, onde utiliza-se antioxidantes para inibir este processo. O objetivo deste trabalho foi avaliar diferentes antioxidantes em formulação de xampu com cetoconazol a 2%, quando expostos a luz e temperatura ambiente, verificando-se o aspecto visual (oxidação). Foram preparadas 7 amostras com os diferentes antioxidantes: F1 - Metabissulfito de sódio, F2 - Bissulfito de sódio, F3 - Metabissulfito de sódio e Bissulfito de sódio, F4 - Ácido ascórbico (Vitamina C), F5 - BHT, F6 - Vitamina E e F7 sem antioxidante, e exposto a luz ambiente por 21 dias. As formulações F5, F6 e F7 sofreram processo de oxidação nos 7 primeiros dias, a F4 no 14º dia e a F1 e F2 no 21º dia. A amostra F3 não sofreu processo oxidativo evidenciando a associação como melhor sistema antioxidante para este ativo. Conclui-se que cada princípio ativo necessita de um antioxidante específico.

**Palavras-chave:** Cetoconazol. Xampu. Antioxidante. Fotossensibilidade.

#### ABSTRACT

The Ketoconazole shampoo is an important antifungal agent, and it has always been used by the population. This type of shampoo can suffer an oxidation process, is used antioxidants to inhibit that process. The objective of this work was to evaluate different antioxidants in shampoo formulation with 2% of ketoconazole, when exposed to light and room temperature, checking out the visual aspect (oxidation). There were prepared seven samples with different antioxidants: F1 - sodium metabisulfite, F2 - sodium bisulfite, F3 - sodium metabisulfite and sodium bisulfite, F4 - ascorbic acid (Vitamin C), F5 - BHT, F6 - Vitamin E and F7 no antioxidant, and exposed to ambient light for 21 days. The formulations F5, F6 and F7 suffered oxidation process in the first 7 days, F4 on the 14th day and the F1 and F2 on the 21st day. The sample F3 did not suffer oxidative process showing the association as the best antioxidant system for this asset. It concludes that each active ingredient requires a specific antioxidant.

**Keywords:** Ketoconazole. Shampoo. Antioxidant. Photosensitivity.

#### INTRODUÇÃO

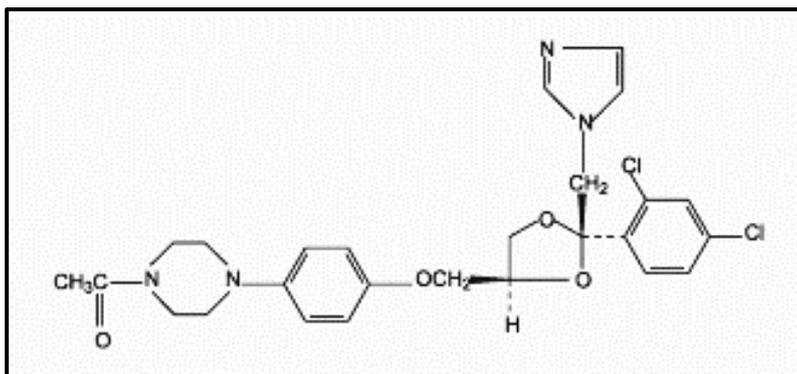
Os xampus são produtos destinados à limpeza ou fixação de substâncias nos fios de cabelo ou no couro cabeludo. Eles podem ser classificados em relação a sua aplicabilidade cosmética ou medicinal; transparência, opaca ou perolada; tipo de cabelo e/ou couro cabeludo seco, oleoso ou normal; e em relação ao seu uso, como por exemplo, auxiliar na prevenção da queda, caspa e seborreia excessiva (FUJIWARA et al., 2009).

As doenças cutâneas são causadas na maior parte por infecções fúngicas e atualmente o xampu de cetoconazol é uma alternativa de tratamento eficaz e amplamente utilizada para combater estas infecções (STAUB et al., 2007).

O cetoconazol é um dos antifúngicos mais utilizados para o tratamento de algumas doenças, sendo um antifúngico imidazólico com largo espectro de ação e alguma atividade antibacteriana. O mesmo pode ser incorporado em diferentes formas farmacêuticas como, por exemplo, cremes e loções (ANTONIO, 2007).

A Farmacopeia Americana apresenta o cetoconazol (Figura 1), como sendo um pó branco, inodoro e levemente amarelado, solúvel em diclorometano, em ácidos e em metanol, parcialmente solúvel em etanol e praticamente insolúvel na água. Um exemplo de solubilizante é o ácido cítrico (PERARO, 2001), e o ácido clorídrico 1N (FUJIWARA et al., 2009).

**Figura 1** – Estrutura Química Cetoconazol (CAS 65277-42-1)



Entre as doenças relacionadas ao aumento da oleosidade pode-se citar a dermatite seborréia, pitiríase versicolor e a caspa, sendo o cetoconazol bastante utilizado no tratamento destas infecções (STAUB, 2005).

No preparo do xampu de cetoconazol é necessário o uso de antioxidantes, para que não ocorra o processo de oxidação. Dentre os mais utilizados estão o BHT e o Metabissulfito de sódio, sendo o último de maior eficácia em relação ao primeiro (FUJIWARA et al., 2009).

Geralmente, formulações de cetoconazol sofrem alteração muito rapidamente formando produtos de degradação (STUAB et al., 2007).

No xampu de cetoconazol, é recomendado que o pH fique ligeiramente ácido, entre 5,0 e 7,0 a fim de evitar irritação ocular e cutânea. Um dos parâmetros de qualidade a serem verificados no xampu são as propriedades organolépticas,

pois mudanças de cor e odor podem indicar alterações químicas ou contaminação microbiológica (STUAB, 2005).

O objetivo deste experimento foi avaliar diferentes antioxidantes em formulação de xampu com cetoconazol a 2%, quando expostos a luz e temperatura ambiente, verificando-se o aspecto visual (oxidação).

## MATERIAL E MÉTODOS

Foram preparadas sete formulações, de 100mL cada, de xampu com cetoconazol a 2% por metodologia convencional, acidificando o meio com ácido cítrico para solubilizar o cetoconazol, corrigindo posteriormente o pH para 5,5.

**Tabela 1-** Formulações de xampu com cetoconazol a 2%.

| COMPONENTES                                 | CONCENTRAÇÃO (%) |        |        |        |        |        |        |
|---|------------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
|   | F1               | F2     | F3     | F4     | F5     | F6     | F7     |
| <b>Lauril Éter Sulfato de sódio</b>         | 25,0             | 25,0   | 25,0   | 25,0   | 25,0   | 25,0   | 25,0   |
| <b>Cocoamidopropilbetaína</b>               | 6,0              | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    | 6,0    |
| <b>Metilparabeno</b>                        | 0,15             | 0,15   | 0,15   | 0,15   | 0,15   | 0,15   | 0,15   |
| <b>EDTA Dissódico</b>                       | 0,05             | 0,05   | 0,05   | 0,05   | 0,05   | 0,05   | 0,05   |
| <b>Dietanolamina de ácido graxo de coco</b> | 4,0              | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    | 4,0    |
| <b>BHT</b>                                  | -                | -      | -      | -      | 0,1    | -      | -      |
| <b>Vitamina E</b>                           | -                | -      | -      | -      | -      | 0,1    | -      |
| <b>Metabissulfito de sódio</b>              | 0,2              | -      | 0,2    | -      | -      | -      | -      |
| <b>Bissulfito de sódio</b>                  | -                | 0,2    | 0,2    | -      | -      | -      | -      |
| <b>Ácido ascórbico</b>                      | -                | -      | -      | 0,5    | -      | -      | -      |
| <b>Cetoconazol</b>                          | 2,0              | 2,0    | 2,0    | 2,0    | 2,0    | 2,0    | 2,0    |
| <b>Ácido Cítrico</b>                        | 2,5              | 2,5    | 2,5    | 2,5    | 2,5    | 2,5    | 2,5    |
| <b>Água q.s.p.</b>                          | 100,00           | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | 100,00 |

As amostras receberam denominações de acordo com os diferentes antioxidantes sendo respectivamente: F1 - Metabissulfito de sódio, F2 - Bissulfito de sódio, F3 - Metabissulfito de sódio e Bissulfito de sódio, F4 - Ácido ascórbico

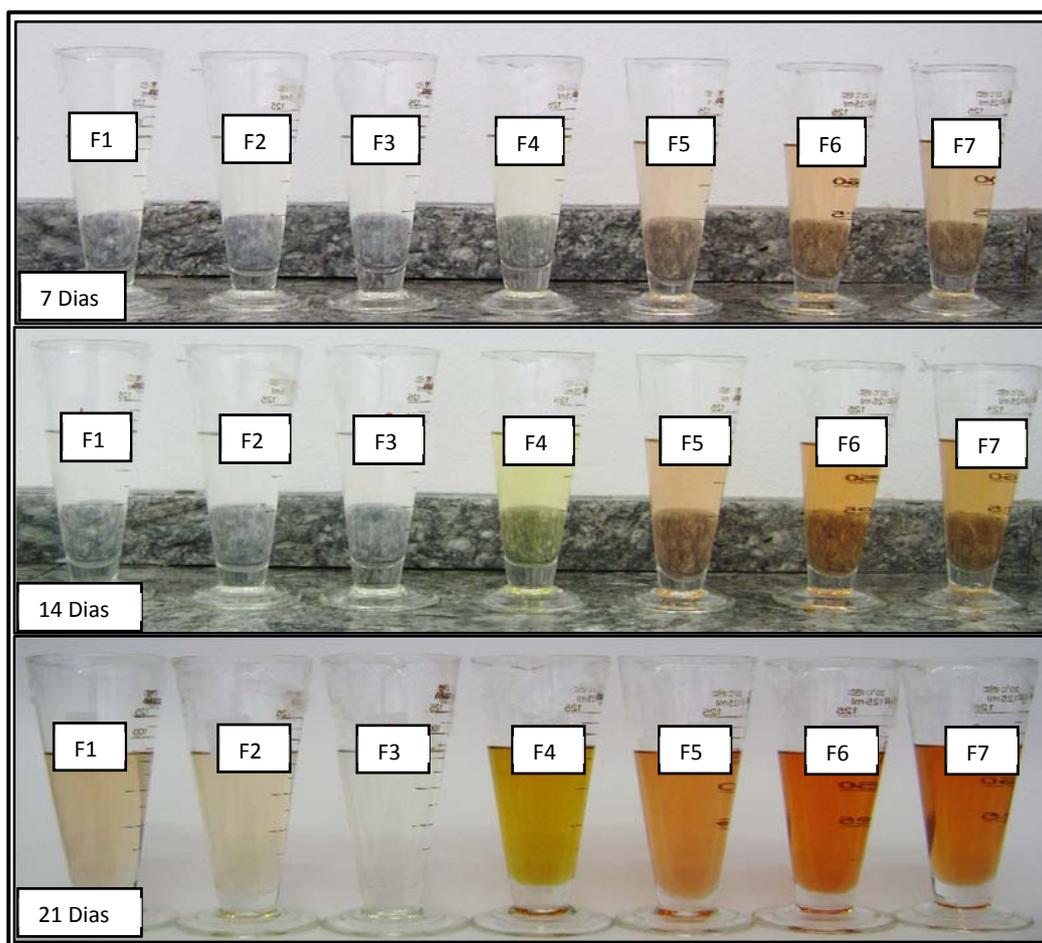
(Vitamina C), F5 - BHT, F6 - Vitamina E e F7 sem nenhum antioxidante denominado controle (Tabela 1). As formulações foram expostas a luz solar por 21 dias em um cálice de vidro, sendo observadas mudanças na coloração a cada semana (CHORILLI et al., 2006; LEONARDI,1997).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com FUJIWARA (2009), as formulações com cetoconazol modificam a coloração do produto onde ele está incorporado. Por isso, a utilização de um agente antioxidante torna-se indispensável.

Ao longo do experimento pode-se observar mudanças gradativas na coloração, indicando oxidação do cetoconazol (Figura 2).

**Figura 2.** Formulações do Xampu com Cetoconazol 2 % - 7 dias



**Fonte:** elaborada pelo autor

Observou-se que após sete dias as formulações F5 (BHT), F6 (Vit. E), F7 (sem antioxidante) começaram a apresentar mudanças de coloração, já esperado

para F7. As formulações F1 (Metabissulfito de Sódio), F2 (Bissulfito de Sódio), F3 (Metabissulfito de Sódio + Bissulfito de Sódio) e F4 (Ácido Ascórbico), mantiveram-se estáveis no primeiro período de leitura. A amostra F4 demonstrou início de oxidação após 14 dias, enquanto as amostras F5, F6 e F7 aumentaram seu escurecimento.

Após 28 dias, apenas a amostra F3 manteve-se estável quando exposta à luz ambiente, demonstrando que, quando associados, a eficiência dos sulfitos é superior aos demais antioxidantes e até mesmo quando utilizados individualmente. Este processo de oxidação (mudança de cor) rápido, além de degradar o fármaco, pode diminuir seu efeito antifúngico.

### CONCLUSÃO

Não é porque um adjuvante tem a função de antioxidante é que ele vai desempenhar sempre esta atividade. Com este experimento, comprovou-se que cada princípio ativo é único, tendo suas particularidades e necessitando um estudo mais aprofundado quando associados a adjuvantes ou formas farmacêuticas. Neste estudo a associação do Metabissulfito de Sódio e do Bissulfito de Sódio atestou maior efetividade frente a este fármaco, mantendo suas características e sua atividade farmacológica esperada.

### REFERÊNCIAS

ANTONIO, M. E. C. O. **Permeação cutânea *in vitro* como ferramenta auxiliar para o estudo de formulações semi-sólidas de cetoconazol para aplicações tópicas**. Curitiba: Universidade Federal do Paraná – UFPR, 2007.

CHORILLI, M.; UDO, M.S. & CAVALLINI, M.E. Desenvolvimento e estudos preliminares de estabilidade de formulações fotoprotetoras contendo Granlux GAI-45 TS. **Revista de Ciência Básica e Aplicada**, v.27, p.237-246, 2006.

FUJIWARA, G. M. et al. Avaliação de diversas formulações de xampus de cetoconazol quanto ao emprego de diferentes antioxidantes e solubilizantes. **Visão Acadêmica**, v.10, n.2, 2009.

LEONARDI, G.R. **Influência do ácido glicólico na penetração cutânea da vitamina A palmitato e na estabilidade física de formulações dermatocósméticas**. 1997. 114p. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1997.

PERARO, A. C. **Estabilidade física e metodologia analítica para formulações farmacêuticas contendo cetoconazol**. 2001. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.

STAUB, I. **Avaliação da fotoestabilidade do cetoconazol e determinação da atividade antifúngica e da segurança biológico *in vivo* do xampu de cetoconazol**. Porto Alegre: Universidade do Rio Grande do Sul, 2005.

STAUB, I. et al. Determinação da segurança biológica do xampu de cetoconazol: teste de irritação ocular e avaliação do potencial de citotoxicidade *in vitro*. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.43, n.2, p.301-307, 2007.